

Søvn og migrene

Det har lenge vært velkjent at søvn er av stor betydning for migrene, men først i løpet av de siste årene har man begynt å forstå mekanismene bak denne sammenhengen. I denne artikkelen gir vi en oversikt over migrene og sykdommens sammenheng med søvn og søvnforstyrrelser. Vi omtaler også de nyeste funnene innenfor dette spennende forskningsfeltet.



Martin Syvertsen Mykland



Morten Engstrøm



Trond Sand



Petter Moe Omland

Av: Martin Syvertsen Mykland, Morten Engstrøm, Trond Sand, Petter Moe Omland, ved Forskningsgruppe for klinisk nevrofysiologi i Trondheim, Institutt for nevromedisin og bevegelsesvitenskap (INB), (NTNU), Avdeling for nevrologi og klinisk nevrofysiologi (St. Olavs Hospital), Norsk senter for hodepineforskning (NorHEAD).

Forskning på migrenefysiologi og søvn i Trondheim

Sammenhengen mellom søvn og migrene har vært sentrale tema i flere av MIGFYS-prosjektene, som er en serie av forskningsprosjekter om migrenefysiologi. Denne forskningen har blitt utført ved forskningsgruppen for klinisk nevrofysiologi i Trondheim (NTNU, St. Olavs Hospital) [1], ledet av professor Trond Sand. I MIGFYS-prosjektene har migrene-patofysiologi blitt undersøkt med ulike nevrofysiologiske metoder. Dette inkluderer sammenligning av subjektive og objektive søvnmål hos migrenepasienter og friske kontrollerte [2], og undersøkelse av effekten av forkortet søvn på smerteterskler [3] og kortikal eksitabilitet [4]. Disse studiene er utført i samarbeid med Nasjonalt kompetansesenter for hodepine ved St. Olavs Hospital [5] og det nylig etablerte forsknings-senteret NorHEAD [6].

Hjernesykdommen migrene

Migrene rammer omkring 15 % av voksne mennesker mellom 15 og 64 år [7]. Den store utbredelsen og betydelige sykdomsbyrden gjør migrene til sykdommen som gir størst helsetap blant personer mellom 15 og 49 år [8]. Migrene er en primær hodepinesykdom. Dette vil si at migrene er en sykdom i seg selv med sin egen patogeneese, uten at det er noen annen bakenforliggende årsak. Migrene kjennetegnes av anfall med moderat til alvorlig hodepine som oftest er ensidig og som kan forverres av aktivitet. Hodepinen ledsages av kvalme eller oppkast, og/eller lyd- og lyssensitivitet [9]. I tillegg opplever personer med migrene en rekke andre symptomer både før og etter migreneanfall [10].

Det har lenge vært uenighet om hva som forårsaker migrene, og sykdommens patofysiologi er fortsatt ikke fullt ut forstått. Ved overgangen til 1940-tallet argumenterte Harold Wolff for at migrene primært er en vaskulær sykdom [11,12] og dette forble den gjeldende oppfattelsen i tiårene som fulgte. Imidlertid har nyere forskning vist at migrene heller er en kompleks hjernesykdom [13]. Dette ble foreslått av Edward Liveing allerede på 1870-tallet og framgår i hans mest kjente verk «*On megrim, sick-headache, and some allied disorders*» [14], der han også bemerket sammenhengen mellom migrene og søvn. Hans pasienter kunne våkne med migreneanfall om morgenen, oppleve at korte netter og mangelfull søvn utløste migreneanfall, og at søvn under et migreneanfall kunne forkorte anfall [14].

Migrenesyntomer og søvn

Det er i dag velkjent at dårlig og uregelmessig søvn kan utløse migreneanfall, og at søvn kan avbryte anfall [15]. Man har dessuten observert betydelig overlapp mellom hjerneområder som er sentrale både for søvnfysiologi og migrenes patofysiologi [16].

Mange med migrene opplever symptomer i prodromalfasen, det vil si i timer eller dager før selve migrenehodepinen starter [17]. Både smertesensitivitet [18] og andre nevrofysiologiske målinger hos personer med migrene synes å endres like før anfall [19,20]. Tilsvarende opplever mange migrenepasienter postdromale symptomer etter hodepinefasen. Disse symptomene kan faktisk ligne på *søvntrøghet* (*sleep inertia*) [21], og de vanligste postdromale symptomene er nettopp tretthet, gjesping og redusert konsentrasjon [22–24]. Pasienten kan bruke søvn til



å avbryte hodepinefasen, men vil til tross for dette kunne oppleve søvnrelaterte symptomer i etterkant.

I prodromalfasen er tretthet og dopaminerge symptomer som økt gjesping blant de vanligste symptomene, men problem med søvn forekommer også [25,26]. Disse prodromale symptomene kan ha opphav i hypothalamus, og orexinerge og dopaminerge systemer, som også er viktig for søvn og våkenhet. Det er mulig at disse systemene påvirkes direkte av patologiske prosesser i prodromalfasen av migreneanfallet [24]. Dette støttes av studier med funksjonell MR, som har vist endret funksjon i hypothalamus og dopaminerge sentre både like før og under selve migreneanfallet [27–29].

Dopaminerge systemer med utgangspunkt i bakre del av hypothalamus kan både være ansvarlige for en del av de prodromale migrenesyntomene, og bidra ved regulering av våkenhet. Videre ser det ut til at orexinerge systemer som har utgangspunkt i laterale hypothalamus både er av betydning for overgang mellom våkenhet og søvn, og for regulering av oppfattelsen av smertestimuli ved migrene [13,30].

Ut fra observasjoner av pasienter med nattlige migreneanfall på 70-tallet, foreslo forskere at migreneanfall kan starte under REM søvn [31]. Det er også rapportert sammenheng mellom

migreneanfall om morgenen og økt mengde N3 og REM søvn [32], men senere studier har ikke kunnet bekrefte disse funnene [33].

De mest kjente undergruppene av migrene er migrene med og uten aura [9]. I tillegg har vår forskningsgruppe funnet grunnlag for å dele personer med migrene inn i to undergrupper ut fra sammenhengen mellom søvn og anfall [2,34]. Her inkluderes personer som vanligvis får migreneanfall under søvn i gruppen *søvnrelatert migrene*, mens de øvrige inkluderes i gruppen *ikke-søvnrelatert migrene*. I en nyere studie utført med polysomnografi (PSG) så vi at gruppen med søvnrelatert migrene hadde flere oppvåkninger uten økt tretthet på dagtid, mens man for gruppen med ikke-søvnrelatert migrene observerte økt mengde N3 søvn og reduserte smerteterskler. Dette til tross for at søvndagbøkene ikke viste mindre faktisk søvntid hos migrenepasienter enn hos hodepinefrie kontrollpersoner. Reduserte smerteterskler var signifikant assosiert med økt mengde N3 søvn. Dataene passer med at gruppen med ikke-søvnrelatert migrene har et *økt søvnbehov* og derfor er *relativt søvndepriverte* til tross for normal søvnlengde. Utilstrekkelig søvn kan gi reduserte smerteterskler hos både friske kontroller og migrenepasienter, men migrenepasienter kan altså i tillegg få utløst hodepineanfall [2,34].

Søvnforstyrrelser og migrene

Med bakgrunn i resonnetet over er det ikke overraskende at migrene er assosiert med flere søvnsykdommer. Blant disse er

søvngjengeri, insomni og rastløse ben (RLS) [30,35]. Narkolepsi er også assosiert med migrene, men denne sammenhengen er mer usikker. Én studie fant høy forekomst av migrene, men ikke av tensjonshodepine, hos pasienter som enten hadde narkolepsi eller idiopatisk hypersomni [36]. En annen studie fant derimot tilsvarende assosiasjon for tensjonshodepine, men ikke migrene [37]. Sammenlignet med befolkningen for øvrig er prevalensen av insomni høyere blant personer med migrene. Motsatt er også prevalensen av migrene høy hos personer med insomni [30].

HUNT er en prospektiv befolkningsundersøkelse fra Nord-Trøndelag som har gitt oss unike data for kartlegging av sammenhengen mellom migrene og søvnforstyrrelser. I en studie utført av forskere ved Nasjonalt kompetansesenter for hodepine, fant man at sannsynligheten for å utvikle migrene i løpet av de 11 årene mellom HUNT-2 og HUNT-3 var 1,4 ganger høyere for personer med insomni enn i populasjon ellers. For personer med betydelige insomni-relaterte symptomer på dagtid, var sannsynlighet 2,0 ganger høyere [38]. Man fant at det å ha hodepineplager i HUNT-2 ga 1,7 ganger høyere sannsynlighet for å utvikle insomni 11 år senere [39]. Data fra en tilleggsundersøkelse i HUNT-3 viste at både søvntrang på dagtid (målt med *Epworth Sleepiness Scale*) og forekomst av alvorlige søvnforstyrrelser (skåre i øvre kvartil med *Karolinska Sleep Questionnaire*) er hyppig hos personer med migrene. Lignende funn fant man også for personer med tensjonshodepine og kronisk hodepine [40]. Tilleggsundersøkelsene i HUNT har gitt viktig informasjon om obstruktiv søvnapné (OSA) og insomni. Faktisk har pasienter med mer alvorlig OSA *mindre* insomniplager enn de med mild OSA [41]. Vi har sammenlignet spørreskjemabaserte diagnoser med legeintervjubarerte diagnoser, både for hodepine, insomni og RLS. Selv om vi har en del spørreskjema med tilfredsstillende validitet, så er det åpenbart behov for å utvikle enda bedre verktøy for epidemiologisk forskning i fremtiden [42–44].

Forekomsten av migrene er betydelig høyere hos personer med enn uten RLS [30]. Man har også sett at RLS forekommer hyppigere ved migrene, men ikke ved andre hodepinetilstander [45]. Dette er spesielt interessant med tanke på de dopaminerge symptomene personer med migrene opplever, og taler for at lignende dopaminerge mekanismer kan spille inn ved migrene og RLS [30].

Forekomsten av OSA hos personer henvist til spesialisthelsetjenesten for hodepine, var ikke høyere enn i resten av befolkningen i en dansk studie [46]. På den annen side var hodepineforekomsten betydelig høyere hos pasienter henvist for OSA-utredning (57 %) sammenlignet med HUNT3-populasjonen (30 %) [47]. I en ikke-kontrollert studie fant man også at CPAP kunne redusere anfallsfrekvensen hos personer med migrene og OSA [48].

Hvordan reagerer «migrenehjerner» på lite søvn?

Vår forskningsgruppe har undersøkt effekten av redusert søvn hos personer med migrene [3,4]. Her ble personer med migrene og friske kontrollpersoner undersøkt både etter vanlig søvn og etter kort søvn (to netter med 4 timer søvn). I den første studien så vi på effekt på smerteresponser. Her fant vi ingen signifikant forskjell i effekten av søvnreduksjon hos personer med og uten migrene. Det var likevel en tendens til at personer med søvnrelatert migrene hadde reduserte smerteterskler etter kort søvn [3]. I den påfølgende MIGFYS-studien benyttet vi transkraniell magnetisk stimulering (TMS) [4], som kan gi informasjon om hjernens eksitatoriske og inhibitoriske funksjon [49]. Vi fant avvik i TMS-responser som passer med påvirkning av GABAerge systemer hos personer med ikke-søvnrelatert migrene. Disse GABAerge systemene er under dopaminerg kontroll, og effekten på dem var assosiert med dopaminerge prodromale symptomer og hypersensitivitets-symptomer under anfall. Antakelig er påvirkning av hjernens hemmende systemer en viktig del av mekanismen som gjør personer med migrene sårbare for lite søvn [4].

Betydning for pasienter og framtidig behandling

Søvnvansker og søvnsykdommer er vanlig hos personer med migrene, og søvnproblemene kan være av betydning for hodepine og ikke minst for pasientenes livskvalitet. God søvnhygiene nevnes ofte som nyttig for å redusere migreneplager [50]. Det er dessuten flere eksempler på at behandling av komorbide søvnlidelser også kan ha effekt på migrene. Effekt på migreneplager ved CPAP-behandling av OSA er et eksempel på dette [48]. Videre tyder enkelte studier på at kognitiv adferdsterapi for insomni (CBTi) også har effekt på migrene [51,52]. En annen mulig framtidig behandlingsmetode for både migrene og insomni er repetitiv TMS (rTMS). rTMS har vist lovende resultater i noen studier, men det er mange ubesvarte spørsmål. Dette inkluderer bl.a. type og varighet av behandlingen, om en har lykket i å utføre reell blinding, hvor lenge bedringen eventuelt varer, og om rTMS virker på insomni også utenfor Kina [53,54].

Konklusjon

Mange som lider av migrene kan fortelle om en klar sammenheng mellom deres migreneplager og søvn. Denne sammenhengen er også velkjent blant klinikere. Epidemiologiske studier har vist at søvnplager er forbundet med økt risiko for å utvikle migrene, og at migrene er forbundet med økt risiko for framtidige søvnplager. Nyere forskning gjør at man forstår stadig mer om den komplekse sammenhengen mellom migrene og søvn. Dette kan bane vei for økt kunnskap både om søvnlidelser og migrene, og for bedre behandling.

Epidemiologiske studier har vist at søvnplager er forbundet med økt risiko for å utvikle migrene.



REFERANSER:

1. Forskningsgruppen for Klinisk nevrofysiologi - NTNU, St. Olavs. <https://www.ntnu.no/inb/klinisk-nevrofysiologi> (accessed 25 Aug 2022).
2. Engstrøm M, Hagen K, Bjørk M, et al. Sleep-related and non-sleep-related migraine: interictal sleep quality, arousals and pain thresholds. *J Headache Pain* 2013;14:68. doi:10.1186/1129-2377-14-68.
3. Neverdahl JP, Uglem M, Matre D, et al. Pain thresholds and suprathreshold pain after sleep restriction in migraine - A blinded crossover study. *Cephalalgia* 2022;42:466. doi:10.1177/03331024211056565.
4. Mykland MS, Uglem M, Neverdahl JP, et al. Sleep restriction alters cortical inhibition in migraine: A transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2022;139:28-42. doi:10.1016/J.CLINPH.2022.04.004.
5. Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine - St. Olavs hospital. <https://stolav.no/avdelinger/nevroklinikken/nasjonal-kompetansetjeneste-for-hodepine> (accessed 25 Aug 2022).
6. Norsk senter for hodepineforskning - NorHEAD - NTNU. <https://www.ntnu.no/norhead> (accessed 25 Aug 2022).
7. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, et al. Structured Q1 headache services as the solution to the ill-health burden of headache: 1. Rationale and description. *J Headache Pain* 2021;22:1-22. doi:10.1186/S10194-021-01265-Z/TABLES/7.
8. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, et al. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain* 2018;19:17-20. doi:10.1186/s10194-018-0846-2.
9. The International Classification of Headache Disorders - ICHD-3. <https://ichd-3.org/> (accessed 25 Aug 2022).
10. Blau JN. Migraine: theories of pathogenesis. *Lancet* 1992;339:1202-7. doi:10.1016/0140-6736(92)91140-4.
11. Graham JR, Wolff HG. MECHANISM OF MIGRAINE HEADACHE AND ACTION OF ERGOTAMINE TARTRATE. *Arch Neurol Psychiatry* 1938;39:737-63. doi:10.1001/ARCHNEURPSYC.1938.02270040093005.
12. Blau JN, Harold G Wolff. The man and his migraine. *Cephalalgia* 2004;24:215-22. doi:10.1111/j.1468-2982.2003.00642.x.
13. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, et al. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory Processing. *Physiol Rev* 2017;97:553-622. doi:10.1152/PHYSREV.00034.2015.
14. Livinge E. On Megrim, Sick-Headache, and some Allied Disorders. A Contribution to the Pathology of Nerve-Storms. London J A Churchill, Published Online First: January 1873. doi:10.1192/BJP.19.88.587.
15. Kelman L, Rains JC. Headache and Sleep: Examination of Sleep Patterns and Complaints in a Large Clinical Sample of Migraineurs. *Headache J Head Face Pain* 2005;45:904-10. doi:10.1111/J.1526-4610.2005.05159.X.
16. Vgontzas A, Pavlovi JM. Sleep Disorders and Migraine: Review of Literature and Potential Pathophysiology Mechanisms. *Headache J Head Face Pain* 2018;58:1030-9. doi:10.1111/HEAD.13358.
17. Peng KP, May A. Redefining migraine phases - a suggestion based on clinical, physiological, and functional imaging evidence. *Cephalalgia* 2020;40:866-70. doi:10.1177/0333102419898868.
18. Uglem M, Omland PM, Nilsen KB, et al. Does pain sensitivity change by migraine phase? A blinded longitudinal study. *Cephalalgia* Published Online First: 2017. doi:10.1177/0333102416679955.

19. Mykland MS, Bjørk MH, Stjern M, et al. Alterations in post-movement beta event related synchronization throughout the migraine cycle: A controlled, longitudinal study. *Cephalalgia* 2018;38:718–29. doi:10.1177/0333102417709011.
20. Neverdahl JP, Omland PM, Uglem M, et al. Reduced motor cortical inhibition in migraine: A blinded transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2017;128:2411–8. doi:10.1016/J.CLINPH.2017.08.032.
21. Hilditch CJ, McHill AW. Sleep inertia: current insights. *Nat Sci Sleep* 2019;11:155–65. doi:10.2147/NSS.S188911.
22. Blau JN. Resolution of migraine attacks: sleep and the recovery phase. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:223. doi:10.1136/JNPP.45.3.223.
23. Blau JN. Migraine postdromes: symptoms after attacks. *Cephalalgia* 1991;11:228–31. doi:10.1046/J.1468-2982.1991.1105229.X.
24. Karsan N, Bose P, Goadsby PJ. The Migraine Premonitory Phase. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2018;24:996–1008. doi:10.1212/CON.0000000000000624.
25. Giffin NJ, Ruggiero L, Lipton RB, et al. Premonitory symptoms in migraine: an electronic diary study. *Neurology* 2003;60:935–40. doi:10.1212/01.WNL.0000052998.58526.A9.
26. Schoonman GG, Evers DJ, Terwindt GM, et al. The prevalence of premonitory symptoms in migraine: A questionnaire study in 461 patients. *Cephalalgia* 2006;26:1209–13. doi:10.1111/j.1468-2982.2006.01195.x.
27. Schulte LH, Menz MM, Haaker J, et al. The migraineur's brain networks: Continuous resting state fMRI over 30 days. *Cephalalgia* 2020;40:1614–21. doi:10.1177/0333102420951465.
28. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain* 2016;139:1987–93. doi:10.1093/BRAIN/AWW097.
29. Stankewitz A, Keidel L, Rehm M, et al. Migraine attacks as a result of hypothalamic loss of control. *NeuroImage Clin* 2021;32:102784. doi:10.1016/J.NICL.2021.102784.
30. Tiseo C, Vacca A, Felbush A, et al. Migraine and sleep disorders: a systematic review. *J Headache Pain* 2020 211 2020;21:1–13. doi:10.1186/S10194-020-01192-5.
31. Dexter JD, Weitzman ED. The relationship of nocturnal headaches to sleep stage patterns. *Neurology* 1970;20:513–8. doi:10.1212/WNL.20.5.513.
32. Dexter JD. The Relationship Between Stage III + IV + REM Sleep and Arousals with Migraine. *Headache J Head Face Pain* 1979;19:364–9. doi:10.1111/J.1526-4610.1979.HED1907364.X.
33. Brennan KC, Charles A. Sleep and headache. *Semin Neurol* 2009;29:406–18. doi:10.1055/S-0029-1237113/ID/39.
34. Engstrøm M, Hagen K, Bjørk MH, et al. Sleep quality, arousal and pain thresholds in migraineurs: a blinded controlled polysomnographic study. *J Headache Pain* 2013;14. doi:10.1186/1129-2377-14-12.
35. Uhlig BL, Engstrøm M, Ødegård SS, et al. Headache and insomnia in population-based epidemiological studies. *Cephalalgia* 2014;34:745–51. doi:10.1177/0333102414540058.
36. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. The Prevalence and Characteristics of Primary Headache and Dream-Enacting Behaviour in Japanese Patients with Narcolepsy or Idiopathic Hypersomnia: A Multi-Centre Cross-Sectional Study. *PLoS One* 2015;10. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0139229.
37. Evers S. Migraine and idiopathic narcolepsy--a case-control study. *Cephalalgia* 2003;23:786–9. doi:10.1046/J.1468-2982.2003.00594.X.
38. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, et al. The long-term effect of insomnia on primary headaches: a prospective population-based cohort study (HUNT-2 and HUNT-3). *Headache* 2011;51:570–80. doi:10.1111/J.1526-4610.2011.01859.X.
39. Ødegård SS, Sand T, Engstrøm M, et al. The impact of headache and chronic musculoskeletal complaints on the risk of insomnia: longitudinal data from the Nord-Trøndelag health study. *J Headache Pain* 2013;14. doi:10.1186/1129-2377-14-24.
40. Ødegård SS, Engstrøm M, Sand T, et al. Associations between sleep disturbance and primary headaches: the third Nord-Trøndelag Health Study. *J Headache Pain* 2010;11:197. doi:10.1007/S10194-010-0201-8.
41. Uhlig BL, Hagen K, Engstrøm M, et al. The relationship between obstructive sleep apnea and insomnia: a population-based cross-sectional polysomnographic study. *Sleep Med* 2019;54:126–33. doi:10.1016/J.SLEEP.2018.10.026.
42. Hagen K, Åsberg AN, Uhlig BL, et al. The HUNT4 study: the validity of questionnaire-based diagnoses. *J Headache Pain* 2019;20. doi:10.1186/S10194-019-1021-0.
43. Filosa J, Omland PM, Langsrud K, et al. Validation of insomnia questionnaires in the general population: The Nord Trøndelag Health Study (HUNT). *J Sleep Res* 2021;30:e13222. doi:10.1111/jsr.13222.
44. Filosa J, Omland PM, Hagen K, et al. Validation of questionnaires for restless legs syndrome in the general population: the Trøndelag Health Study (HUNT). *J Sleep Res Published Online First*: 2022. doi:10.1111/JSR.13571.
45. Zanigni S, Giannini G, Melotti R, et al. Association between restless legs syndrome and migraine: a population-based study. *Eur J Neurol* 2014;21:1205–10. doi:10.1111/ENE.12462.
46. Jensen R, Olsborg C, Salvesen R, et al. Is obstructive sleep apnea syndrome associated with headache? *Acta Neurol Scand* 2004;109:180–4. doi:10.1046/J.1600-0404.2003.00201.X.
47. Sand T, Hagen K, Schrader H. Sleep apnoea and chronic headache. *Cephalalgia* 2003;23:90–5. doi:10.1046/j.1468-2982.2003.00460.x.
48. Kallweit U, Hidalgo H, Uhl V, et al. Continuous positive airway pressure therapy is effective for migraines in sleep apnea syndrome. *Neurology* 2011;76:1189–91. doi:10.1212/WNL.0B013E318212AAD0.
49. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin. Neurophysiol.* 2015;126:1847–68. doi:10.1016/j.clinph.2014.08.028.
50. Preventive treatment of episodic migraine in adults - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/preventive-treatment-of-episodic-migraine-in-adults?search=migraine&source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3#H23 [accessed 26 Aug 2022].
51. Calhoun AH, Ford S. Behavioral Sleep Modification May Revert Transformed Migraine to Episodic Migraine. *Headache J Head Face Pain* 2007;47:1178–83. doi:10.1111/J.1526-4610.2007.00780.X.
52. Smitherman TA, Walters AB, Davis RE, et al. Randomized Controlled Pilot Trial of Behavioral Insomnia Treatment for Chronic Migraine With Comorbid Insomnia. *Headache J Head Face Pain* 2016;56:276–91. doi:10.1111/HEAD.12760.
53. Calabrò RS, Billeri L, Manuli A, et al. Applications of transcranial magnetic stimulation in migraine: evidence from a scoping review. *J Integr Neurosci* 2022;21:110. doi:10.31083/J.JIN2104110.
54. Sun N, He Y, Wang Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2021;77:226–37. doi:10.1016/J.SLEEP.2020.05.020.